



TITLE:

溶媒効果を考慮した経皮吸収性の
in silico予測に関する研究(
Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

馬場, 廣海

CITATION:

馬場, 廣海. 溶媒効果を考慮した経皮吸収性のin silico予測に関する研究
. 京都大学, 2017, 博士(薬科学)

ISSUE DATE:

2017-09-25

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20674>

RIGHT:

京都大学	博士（薬科学）	氏 名	馬場 廣海
論文題目	溶媒効果を考慮した経皮吸収性のin silico予測に関する研究		

医薬品・化粧品の分野では、種々の局所あるいは全身効果を期待した皮膚外用製剤が開発されている。有効成分の経皮吸収性の予測は、最終製品の有効性・安全性の確保の点から、その開発段階において極めて重要な問題である。従来のin vitro皮膚透過性試験やin vivo経皮吸収性試験と比較して、コンピュータ処理のみによって薬物の経皮吸収性を推算できるin silico法は、時間やコストの点で有利なだけでなく、実験動物や生体試料の使用回避という倫理面での優位性を持っている。しかしながら、既存のin silicoヒト皮膚透過性予測モデルのほぼ全ては、水溶液投与のみを対象とし、皮膚透過に重大な影響を与える溶媒効果を考慮しないことから、外用製剤開発に向けた実用的価値が高いとはいえない。このような現状の下、申請者は、特徴選択を組み合わせた非線形の機械学習モデルを構築する方法論を確立するとともに、新規構築した皮膚透過性のデータベースにその方法論を適用することで、複雑な溶媒効果を受ける薬物の皮膚透過性に対しても優れた予測性能を発揮するin silicoモデルの開発に成功した。以下、これらの研究成果について2章に渡って論述する。

第 1 章 特徴選択と機械学習法を組み合わせた皮膚透過性予測モデル構築法の確立

予測モデルの複雑化を抑制しながら、高い信頼性・予測性能を有するin silicoモデルを構築するためには、適切な機械学習法の利用に加えて、説明変数として用いる分子記述子の適切な選択が必要である。しかしながら、化学構造を基に算出可能な分子記述子は数千種類存在し、予測に適した記述子セットを総当たり探索することは組み合わせ爆発を起こしてしまうため現実的ではない。また、support vector regression (SVR) など非線形の機械学習法を利用した予測モデルでは、組み入れた分子記述子の重要度（貢献度）を直感的に評価することが困難である。そこで、申請者は、学習セットの10-fold cross validationと記述子のgreedy selectionを組み合わせて予測性能の高いモデルを探索する方法と、予測モデルの一次微分感度分析を行い各記述子の重要度を評価する方法を提唱した。まず、本予測モデル構築の方法論を、薬物のヒト皮膚透過性（LogKp）のデータセット（サンプル数：211）に適用することで、その妥当性を評価した。その結果、SVRモデルでは2732種の中から11種の分子記述子が選択され、外部バリデーションにおいて極めて高い予測性能を示すin silico予測モデル（決定係数、root mean square errorがそれぞれ0.910、0.342）を構築できることが明らかとなった。また、記述子の重要度を評価したところ、従来の知見と矛盾することなく、水-オクタノール分配係数（ALOG P）が最大の正の影響を示すことが明らかとなった。

第 2 章 溶媒効果を考慮した薬物の皮膚透過性予測モデルの構築

投与液の溶媒組成は薬物の経皮吸収性に大きな影響を与える。しかしながら、各種溶媒が与える影響の背景には、多様かつ複雑なメカニズムが関係しており、その定量的予測は容易ではない。実際、溶媒効果を考慮した薬物のヒト皮膚透過性に関する実用的な定量的予測モデルはこれまで報告されていなかった。そこで、申請者は、前述の予測モデル構築法に、溶媒組成に基づく記述子の加重平均処理を組み合わせることで、溶媒効果を組み込んだ予測モデルの構築を試みた。まず、各種溶媒からのヒト皮膚透過性に関するデータを収集し、一定の要件の下、登録数412（薬物数:261種、溶媒種:31種）からなるデータベースを新規に構築した。これを前述の方法に基づきSVRモデルを構築したところ、溶媒の記述子5種を含む25種の記述子で経皮吸収に関する複雑な溶媒効果を高精度に予測できることが示された。また、投与液のpHに応じた

薬物のイオン化が薬物自身の皮膚透過性に大きく影響を与えるが、これを体系的に予測しようとした研究はこれまで報告されていない。申請者は、各薬物の電離を考慮した水-オクタノール分配係数 (LogD) を説明変数として用いることで、投与液中の薬物のイオン化の影響を説明できると考えた。実際に新規構築したデータベース (サンプル数:322、薬物数:203種) について、LogDと各種分子記述子を算出し、提案する方法論で予測モデルを構築した結果、多様な薬物の経皮吸収に対するイオン化の影響を定量的に予測することに成功した。なお、記述子の重要度評価により、LogDが極めて高い正の影響を示すことを確認した。

以上、申請者は特徴選択と機械学習法を組み合わせた予測モデル構築法を開発し、溶媒効果を考慮したヒト皮膚透過性の予測モデルを構築することに成功した。本研究で開発した方法論は各種の定量的構造活性相関研究に利用可能であるとともに、構築した皮膚透過性の予測モデルは外用医薬品の開発の効率化に貢献するものと期待される。

(論文審査の結果の要旨)

現在、局所あるいは全身的な効果を目的として、皮膚外用製剤の開発が活発に進められている。最終製品の有効性・安全性の確保を念頭に効率的な外用剤開発を実践するためには、有効成分の経皮吸収性の予測が重要な問題である。コンピュータで薬物の経皮吸収性を推算する *in silico* 法は、従来の *in vitro* や *in vivo* での経皮吸収性試験に比べ、評価にかかる時間やコスト、実験動物や生体試料の使用回避など、多面的な優位性を持っている。しかしながら、既存の *in silico* ヒト皮膚透過性予測モデルは、水溶液投与のみを対象としたものがほとんどであり、皮膚透過に大きな影響を与える溶媒効果まで考慮されておらず実用的価値が高いとはいえない。こうした現状の下、申請者は、特徴選択を組み合わせた非線形の機械学習モデルを構築する方法論を確立するとともに、新規構築した皮膚透過性のデータベースにその方法論を適用することで、複雑な溶媒効果を受ける薬物の皮膚透過性に対しても優れた予測性能を発揮する *in silico* モデルの開発に成功した。

まず、申請者は、予測モデルの開発において説明変数として用いる分子記述子の適切な選択が必要となる点に着目し、候補となる数千種類の分子記述子の中から現実的な速度で組み合わせ探索する方法として、学習セットの 10-fold cross validation と記述子の greedy selection を組み合わせる方法を提案した。この方法を非線形機械学習モデルの開発に適用し、薬物のヒト皮膚透過性 (LogKp) のデータセット (サンプル数: 211) を解析することでその妥当性を評価した。その結果、2732 種の候補の中から 11 種の分子記述子だけを用いて高い外部予測性能を示す support vector regression (SVR) モデル (決定係数、root mean square error がそれぞれ 0.910、0.342) を構築できることを確認した。さらに、組み入れた分子記述子の重要度 (貢献度) を直感的に評価する方法として予測モデルの一次微分感度分析を行う方法を提案し、得られた SVR モデルに適用したところ、従来の知見と矛盾することなく、水-オクタノール分配係数 (ALOGP) が最大の正の影響を示すことを明らかにした。

次に、申請者は、確立したモデル構築・評価法を、溶媒効果を組み込んだ経皮吸収予測モデルの開発に応用した。投与液の溶媒組成は薬物の経皮吸収性に大きな影響を与えるが、各種溶媒が与える影響の背景には多様かつ複雑なメカニズムが関係しており、その定量的予測は容易ではない。申請者は、まず、各種溶媒からのヒト皮膚透過性に関するデータを収集し、一定の要件の下でクレンジングを行い、登録数 412 (薬物数: 261 種、溶媒種: 31 種) からなる大規模なデータベースを構築した。溶媒効果を表す記述子として溶媒組成に基づき加重平均処理した記述子を算出し、前述の方法に基づいて SVR モデルを構築したところ、経皮吸収に関する複雑な溶媒効果が溶媒の記述子 5 種を含む 25 種の記述子で高精度に予測できることが示された。さらに、薬物の皮膚透過性に対する投与液の pH の影響を体系的に予測することを目的として、別途新しいデータベース (サンプル数: 322、薬物数: 203 種) を構築した。各 pH における薬物の電離を考慮した水-オクタノール分配係数 (LogD) を説明変数として用い、その他各種の分子記述子と併せモデル構築を行った結果、多様な薬物の経皮吸収に対するイオン化の影響を定量的に予測することに成功するとともに、記述子の重要度評価により LogD が極めて高い正の影響を示すことを確認した。

以上、申請者は、特徴選択と機械学習法を組み合わせた予測モデル構築法を開発し、溶媒効果を考慮したヒト皮膚透過性の予測モデルを構築することに成功した。本研究で開発した方法論は各種の定量的構造活性相関研究に利用可能であるとともに、構築した皮膚透過性の予測モデルは外用医薬品の開発の効率化に貢献するものと期待される。

よって、本論文は博士 (薬科学) の学位論文として価値あるものと認める。また、平成 29 年 8 月 29 日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。